

PCTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 51/12		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/10615
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. März 2000 (02.03.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/05949		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, CA, CN, CZ, HU, ID, IL, IN, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, TR, UA, US, ZA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 13. August 1999 (13.08.99)			
(30) Prioritätsdaten: 198 38 183.2 21. August 1998 (21.08.98) DE			
(71)(72) Anmelder und Erfinder: HERBST, Franz [DE/DE]; Edward-Deutsch-Strasse 2, D-76698 Ubstadt-Weiher (DE). KALATCHEV, Alexey [RU/DE]; Bodelschlinghstrasse 10, D-55131 Mainz (DE).		Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.	
(74) Gemeinsamer Vertreter: HERBST, Franz; Edward-Deutsch-Strasse 2, D-76698 Ubstadt-Weiher (DE).			
(54) Title: METHOD FOR PRODUCING OBJECTS CONTAINING ENCAPSULATED RADIOACTIVE ELEMENTS, NOTABLY FOR MEDICAL IMPLANTS			
(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON GEGENSTÄNDEN MIT EINER GEKAPSELTEN RADIOAKTIVITÄT, INSBESONDERE BEI MEDIZINISCHEN IMPLANTATEN			
(57) Abstract The invention relates to a method for producing objects containing encapsulated radioactive elements, notably for medical implants.			
(57) Zusammenfassung Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Gegenständen mit einer gekapselten Radioaktivität, insbesondere bei medizinischen Implantaten.			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Verfahren zur Herstellung von Gegenständen mit einer gekapselten Radioaktivität, insbesondere bei medizinischen Implantaten

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Gegenständen mit einer gekapselten Radioaktivität insbesondere bei medizinischen Implantaten.

Technologischer Hintergrund der Erfindung

Die perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) ist eine akzeptierte Behandlungsmethode bei arteriosklerotisch bedingten Koronarerkrankungen. Die Behandlungserfolge dieser Methode sind hoch. In 2 - 7 % der Fälle treten jedoch akute oder subakute Okklusionen an der Stelle der Angioplastie auf.

Durch die wiederholte Durchführung der Angioplastie im betroffenen, erkrankten Gefäß, kann nur bei einem Teil der Patienten eine Abhilfe geschaffen werden. Bei anderen Patienten kommt es durch eine Reihe verschiedener Mechanismen u.a. durch Rekompresierung oder das Kollabieren der dilatierten Arterien zu einer lebensbedrohlichen Durchblutungsstörung. In diesen akuten oder subakuten Verschlüssen der Koronarangioplastie kommt es zu späten (chronischen) Restenosen, die bislang nicht durch pharmakologische Interventionen verhindert werden konnten.

Die Möglichkeiten der Vermeidung akuter oder subacuter Restenosen bestehen in der Verhinderung der Ausbildung von Plättchenthromben an der Dilatationsstelle durch entsprechende Medikamente und durch eine mechanische Stützung der Koronarwand durch sogenannte Stents, wodurch die beiden oben genannten hauptsächlichen Gründe für die Mißerfolge zumindest teilweise vermieden werden können.

Durch die Verwendung solcher Stents ist die Offenhaltungsrate der Koronarien nach PTCA zwar erhöht, die grundsätzlichen Probleme sind jedoch damit nicht beseitigt worden.

Dies ist aus zweierlei Gründen plausibel. Zum einen sind die z.Zt. erhältlichen endovaskulären Stents meist aus Metallen gefertigt, die eine hohe Thrombogenität besitzen, weswegen eine antikoagulative Behandlung oder eine plättchenaggregats-hemmende Behandlung durchgeführt werden muß. Bei solchen Medikamenten, die auf das Blutgerinnungssystem einwirken, muß das Risiko hämorrhagischer Komplikationen (Blutungen) in Kauf genommen werden. Die Offenhaltungsrate von subacuten Stentthrombosen kann so unter 5 % gehalten werden.

Die späte Restenose, welche durch die Antikoagulation nicht beeinflußbar ist, erfolgt in der Regel durch eine Stimulation der Glattmuskelzellen und eine Proliferation der Neointima aufgrund einer Überdehnung des Gewebes bei der PTCA. Diese Zellproliferation hält in den mit Stents behandelten Arterien länger an, als bei der einfachen Ballonangioplastie. Restenoseraten von 20% - 40 % bei den mit Stents behandelten Patienten sind beobachtet worden.

Diese chronische Hyperplasie von Glattmuskelzellen und Neointimazellen ist bisher durch eine systemische Gabe von Medikamenten nicht beeinflußbar.

Nach dem oben Gesagten ist offensichtlich, daß die Hersteller der verschiedenartigen auf dem Markt befindlichen Stents bemüht waren, durch Wahl der eigentlichen Stentmaterialien und durch ein „Coaten„ der Oberfläche, sowie durch die lokale Applikation von gerinnungshemmenden Substanzen (Heparin) das Risiko der späten Restenose zu minimieren. Ein entscheidender Durchbruch in dieser Hinsicht fehlt allerdings bislang.

Die Mechanismen, die Fremdkörper wie Stents in dem menschlichen Körper induzieren, sind im Stand der Technik bereits ausführlich dargelegt worden. Nicht beschichtete Metalle haben trotz einer guten Oberflächenbearbeitung den Nachteil, daß sie direkt zytotoxisch wirken können; daß sie u.a. eine verminderte Hämkompatibilität aufweisen und daß sie permanent geringe Mengen von Schwermetallionen abgeben, wodurch verschiedene Repair-Systeme des Körpers stimuliert werden, welche letztlich zu einem chronischen Verschluß führen können. Metallische Stent-Oberflächen haben nicht nur eine erhöhte Thrombogenität aufgrund ihrer Oberflächenstruktur, sie geben auch Metallionen wie Nickel, Kobalt, Zink und Chrom an ihre Umgebung ab. Es konnte gezeigt werden, daß diese metallische Korrosion eine starke Expression von zellulären Adhäsionsmolekülen auslöst, die eine große Rolle bei entzündlich-reaktiven Prozessen spielen. Auch konnte gezeigt werden, daß Kupfer- und Nickelionen einen Einfluß auf die Lokomotion neutrophiler Zellen haben.

Unabhängig von der Frage der metallinduzierten Biokompatibilität sei darauf hingewiesen, daß auch die strömungsdynamische Beschaffenheit des Stents eine nicht zu vernachlässigende Größe spielt. Durch die hohen Scherkräften in den Arterien und Wirbelbildungen hinter metallischen Kanten können Thrombozyten zur Aggregation gebracht werden und dabei Inhaltsstoffe freisetzen, welche die Blutgerinnung und die Thrombenbildung erheblich stimuliert.

Zum Stand der Technik

Aus dem Stand der Technik sind zahlreiche Versuche bekannt, mit denen Biokompatibilität von vaskulären Prothesen zu erhöht werden sollte. So gab es Bemühungen, einen bioabsorbierbaren Stent zu schaffen. Idee für diesen Ansatz war, daß eine Langzeit-Implantation von metallischen Stents einen chronisch-entzündlichen Prozeß auslösen könnte und außerdem zur Atrophie der Media mit der Entstehung eines Aneurysmas führen könnte. Es zeigte sich jedoch in jüngsten

Studien, daß diese Sorgen bezüglich der „späten„ Restenose und der Bildung von Aneurysmata sehr selten berechtigt sind. Die im Prinzip gute Biokompatibilität von Edelstahl und sein elastisches Verhalten hat dazu geführt, daß man von der Entwicklung eines völlig aus Kunststoff bestehenden bioresorbierbaren Stents Abstand genommen hat.

In der letzten Zeit wurden vermehrt die Eigenschaften metallischer Stents untersucht, die mit nicht-thrombogenen Polymeren beschichtet worden waren („Coaten„). Ein solches Hybrid vereinigt die guten elastischen und mechanischen Eigenschaften von Edelstahl im Hinblick auf seinen geringen „Memory-Effekt„ mit den bekannt günstigen antithrombogenen Eigenschaften polymerer Oberflächen. Dabei wurden u.a. auch gerinnungshemmende Substanzen wie Heparin auf die Metalloberfläche aufgebracht.

Besonders aussichtsreich sind dabei diamantartige Beschichtungen. Implantate mit einer derartigen Beschichtung zeichnen sich nicht nur durch eine ausgezeichnete Biokompatibilität und Hämkompatibilität aus, es konnte auch gezeigt werden, daß durch diese diamant-ähnliche Beschichtung die Diffusion von Metallionen aus dem Implantat in die umgebende Flüssigkeit verhindert werden kann (Ionenbarriere).

In den letzten Jahren sind im Stand der Technik Untersuchungen zu finden, die die Hyperproliferation der glatten Muskelzellen durch das Einbringen eines radioaktiven Strahlers in den Stent zu minimieren suchen. Diese Untersuchungen zeigen eindeutig, daß durch radioaktive Bestrahlung die Hyperproliferation von glatten Muskelzellen unterdrückt werden kann. Alle bisherigen Verfahren zur Herstellung radioaktiver Stents bedürften eines sehr großen Aufwandes (Forschungsreaktoren) und die radioaktiv hergestellte Oberfläche ist nicht abrasiv gekapselt, sodaß eine Kontamination mit partikulären radioaktiven Isotopen nicht ausgeschlossen ist. Daneben fehlen diese Stents eine spezielle biokompatible Oberfläche, die eine gute Verträglichkeit des Stents im Körper gewährleistet.

Im Stand der Technik findet man verschiedene Methoden zur Herstellung von radioaktiven Stents mit ^{32}P Phosphor.

So beschreiben R. John et al. [Circulation Vol. 93, No 3 vom 1. Februar 1996] die Implantation von ^{31}P Ionen in die Kristallstruktur von Metallen. Dabei wird in einer Vakuumapparatur nicht-radioaktives ^{31}P eingetragen, verdampft, ionisiert und anschließend mit einer Hochspannung beschleunigt und auf die metallische Oberfläche des Stents geschossen. Anschließend wird der nichtradioaktive ^{31}P durch Exposition von langsamen Neutronen in einem Forschungsreaktor unterzogen, wobei sich ^{31}P in ^{32}P verwandelt und so ein radioaktiver β -Strahler erzeugt wird. Der Stent wird somit radioaktiv. Dieses Verfahren hat jedoch den Nachteil, daß bei dem Neutronenbeschuß im Reaktor auch andere strahlende Metallisotope aus denen der Stent besteht, wie ^{56}Co , ^{52}Mn , ^{51}Cr und ^{57}Ni entstehen, die selbst eine γ -Strahlung emittieren und daneben den Nachteil aufweisen, daß sie eine lange Halbwertszeit besitzen. Daneben weist dieses Verfahren den Nachteil auf, daß es sehr kostspielig und daher für den kommerziellen Einsatz wenig geeignet ist.

Eine Variante des Verfahrens wird von C. Herlein (Circulation, Vol 93, No. 4, February 15, 1996) vorgestellt. Hier wird bei der Ionenimplantation direkt das reine Isotop ^{32}P verwendet.

In dem US-Patent Nr. 5 722 984 von David R. Fischell wird ein Verfahren beschrieben, mit dem es einerseits möglich ist, die Stentoberfläche mit ^{32}P radioaktiv zu markieren, als auch eine antithrombogene Schicht zu erzeugen. Dies wird dadurch erreicht, daß man einen Metalldraht mit radioaktiven Phosphorylcholin überzieht. Damit erhält man einen mit ^{32}P Phosphorylcholin gecoateten Metalldraht, der antithrombogen und radioaktiv ist, und der sich zu einem Spiralstent wickeln läßt. Die radioaktive ^{32}P Phosphorylcholinschicht ist allerdings nicht abrasiv gekapselt ist. Es besteht die erhöhte Gefahr der Kontamination von radioaktivem

^{32}P , da im Körper Phosphorylcholin von verschiedenen Phosphoesterasen gespalten wird und damit radioaktives Phosphat freigesetzt werden kann.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung

Die Aufgabe, die der vorliegenden Erfindung zugrundeliegt, besteht somit darin die Nachteile der aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren – u.a. das Entstehen von unerwünschten strahlenden Metallisotopen mit ggf. langen Halbwertszeiten - zu überwinden und ein einfaches wie auch kostengünstiges Verfahren zur Herstellung von Gegenständen mit einer gekapselten Radioaktivität - insbesondere zur Anwendung für medizinische Implantate - zur Verfügung zu stellen.

Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, einen Formhohlkörper aus Metall zur Verfügung zu stellen, der mit einer Ionendiffusionsbarriere versehen ist.

Erfindungsgemäß wird die vorstehende Aufgabe dadurch gelöst, daß man geeignete Metallen wie z.B. medizinischer Edelstahl 316 L in radioaktiver ^{32}P Phosphorsäure oder in einer Lösung, die eine ^{32}P -dotierte Verbindung – vorzugsweise in Form des ^{32}P -haltigen Phosphats - inkubiert. Dadurch werden radioaktive Schwermetallphosphate erzeugt, die aufgrund ihrer schweren Löslichkeit in neutralen wässrigen Medien, auf der Metalloberfläche abgelagert werden und dort einen Film aus radioaktiven Phosphaten bilden. Dieses Verfahren ist außerordentlich kostengünstig und braucht keine besonderen Syntheseschritte.

Die entstehenden radioaktiven Schwermetallphosphatfilme sind alleine schon sehr abrasivresistent. Eine Verbesserung dieser Eigenschaft wird durch anschließende Verkapselung mit einer diamond-like Schicht erreicht. Die Oberfläche wird durch das diamond-like coat selbst auch noch sehr biokompatibel und hämokompatibel und verleiht ihr eine geringe Thrombogenität. Weiterhin wird ein Manipulator durch die

diamond-like Schicht vor einer direkten partikulären Kontamination durch radioaktives ^{32}P geschützt. Das Verfahren ist von seiner Einfachheit, als auch in Hinblick auf die erzielten Eigenschaften der Stentoberfläche, allen anderen aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren überlegen.

Demzufolge betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Kapselung von radioaktiven Materialien oder Oberflächen die im Speziellen einen Einsatz als medizinische Implantate finden. Das radioaktive Implantat wird dabei mit einer biokompatiblen Oberfläche umhüllt, die eine Abrasion der radioaktiven Oberfläche verhindert und gleichzeitig eine Ionendifusionsbarriere gegenüber Metallionen aus dem Stent in das umliegende Gewebe oder den Körperflüssigkeiten bildet; es kann dabei nicht zu einer – unerwünschten – partikulären Kontamination des Manipulators kommen. Die umhüllende Schicht wird dabei je nach verwendetem radioaktiven Nuklid so gewählt, daß sie noch eine genügende Durchlässigkeit der radioaktiven Strahlung erlaubt, die Oberfläche aber vollkommen eingekapselt ist und eine notwendige Abrasionsbeständigkeit aufweist. Als Einkapseloberflächen wird dabei bevorzugt eine sog. diamond-like (Diamant-ähnliche) Oberflächen gewählt. Diese Oberflächen können in sehr dünnen Schichten gefertigt werden, die aber noch eine genügende Abrasionsfestigkeit besitzen. Außerdem sind diese Oberflächen genügend elastisch um auch bei Verformungen nicht zu reißen. Weitere positive Eigenschaften sind die sehr gute Biokompatibilität als auch Hämokompatibilität dieser Oberflächen, die bei medizinischen Applikationen eine sehr große Rolle bei der Verträglichkeit des Implantates spielen. Daneben bilden diese Oberflächen eine Ionendifusionsbarriere.

Die Inkorporation der Radioaktivität in die medizinischen Implantate kann dabei auf unterschiedlichste Weise erfolgen. Die hier vorgestellten Verfahren arbeiten dabei über eine direkte Bindung des radioaktiven Nuklids an die Oberfläche über chemische oder ionische Bindungen und anschließender Inkapselierung. In den Beispielen werden zwei Methoden am Beispiel einer vascularen Prothese, eines Stents beschrieben.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur direkten Inkorporation eines radioaktiven Nuklids auf einer metallischen Oberfläche wird vorteilhafterweise in der Weise ausgeführt daß man den Formkörper mit der metallischen Oberfläche oder den metallischen Formkörper in einer Lösung oder Suspension, die das radioaktive Nuklid - bevorzugt ^{32}P - in Form von ^{32}P -dotierter Phosphorsäure oder eines seiner anorganischen Salze, bevorzugt in Form eines Alkali- oder Erdalkaliphosphats bzw. -hydrogen- oder dihydrogenphosphats und besonders bevorzugt in Form seines Kaliumphosphats in einer wässrigen Lösung bei einer Temperatur in einem Intervall von 10 bis 100 °C, bevorzugt bei einer Temperatur in einem Intervall von 40 – 90 °C, worin eine Temperatur von 80 °C ganz besonders bevorzugt wird, inkubiert, den so beschichteten Formkörper von anhaftender ^{32}P Lösung abzentrifugiert, ggf. wäscht und anschließend trocknet. Überraschender Weise wurde gefunden, daß die so behandelten Formkörper mit einer sehr wirksamen Ionendiffusionsbarriere versehen sind.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur indirekten Inkorporation eines radioaktiven Nuklids auf einer metallischen Oberfläche wird vorteilhafterweise in der Weise ausgeführt, daß man den Formkörper in einem ersten Verfahrensschritt mit einem neutralen, kationischen oder anionischen Kontaktvermittler, worunter polymere Anionenaustauscher bevorzugt und Polyethylenimin besonders bevorzugt wird, beschichtet ggf. wäscht und trocknet und in einem zweiten Schritt in einer Lösung oder Suspension, die das radioaktive Nuklid - bevorzugt ^{32}P - in Form eines seiner anorganischen Salze, bevorzugt in Form eines Alkali- oder Erdalkaliphosphats bzw. -hydrogen- oder dihydrophosphats und besonders bevorzugt in Form seines Kaliumphosphats in einer wässrigen Lösung, 10 bis 100 °C, bevorzugt bei einer Temperatur in einem Intervall von 30 bis 50 °C, worin eine Temperatur von 37 °C ganz besonders bevorzugt wird, inkubiert, den so beschichteten Formkörper wäscht und anschließend trocknet und den Formkörper ggf. in einem anschließenden, den Schritt nach an sich bekannten Verfahren, mit einer sogenannten diamond like Oberfläche verkapselt.

Dazu wird die vollständige diamantähnliche (diamond-like) Oberfläche auf dem zu beschichtenden Formkörper im Rahmen einer sogenannten Plasmapolymerisation hergestellt. Die allgemeinen Bedingungen für den Aufbau des dazu erforderlichen Plasmas sind ebenfalls aus dem Stand der Technik bekannt [Comprehensive Polymer Sci. 4, 357-375. 2 Encycl. Polym. Sci. Engineering. 11, 248-261; Houben-Weyl E20/1, 361-368; allg.: J. Appl. Polym. Sci. 38, 741-754 (1989), I. Yasuda, Plasma Polymerization and Plasma Treatment, New York: Wiley 1984, I. Yasuda, Plasma Polymerization, Orlando, Florida: Academic Press 1986].

Dieses Verfahren zur Herstellung von biokompatiblen Beschichtungen auf Formhohlkörpern, mit einer elektrisch konduktiven oder metallischen Oberfläche, die mindestens eine Öffnung zur Aufnahme einer Elektrode aufweisen, zeichnet sich dadurch aus, daß der Formhohlkörper in einem Niedertemperaturplasma beschichtet wird, welches durch eine Kombination aus einer Radiofrequenzquelle, die eine Strahlung mit einer Frequenz im MHz-Bereich emittiert, und einer Ultraschallquelle, die Ultraschallwellen im kHz-Bereich emittiert - unter reduziertem Druck - aufgebaut wird, wobei das Plasma erzeugende Gas bzw. Gasgemisch mindestens eine kohlenstoffhaltige gasförmige Verbindung und ggf. ein Trägergas enthält. Alternativ kann auf den Einsatz der Ultraschallquelle verzichtet werden, falls der Formhohlkörper eine offenere Struktur besitzt.

Die Schichtdicke der diamond-like Schicht ist dabei so stark, daß noch eine genügend hohe radioaktive Strahlung an der Oberfläche des Stentes nachweisbar ist, die den gewünschten proliferationshemmenden Effekt bewirkt, als auch die Adhäsion von aggressiven Blutkomponenten (Plättchen etc.) verhindert, sowie die gewünschte Metallionendiffusionsbarriere darstellt.

Zur Erzeugung der diamond-like Beschichtung im Rahmen einer Plasmapolymerisation eignen sich als Ausgangsmonomere Kohlenwasserstoffe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, besonders bevorzugt 1 bis 6 Kohlenstoffatome sowie gesättigte, ungesättigte, funktionalisierte und halogenierte - vorzugsweise fluorierte - Kohlenwasserstoffe, die ebenfalls vorzugsweise 1 bis 6 C-Atome aufweisen. Als bevorzugte Beispiele seien genannt: Tetrafluorethylen, Hexafluorethan, Perfluorpropylen, Methan sowie Ethan, worunter Methan ganz besonders bevorzugt wird. Weiterhin können elemento-organische Verbindungen wie Siloxane eingesetzt werden, deren Vertreter besonders bevorzugt Hexamethylsiloxane oder Hexamethyldisilazane sind.

Daneben können insbesondere auch Mischungen der o.a. Monomere mit einem Trägergas zum Einsatz gelangen. Dabei werden Edelgase als Trägergase bevorzugt, worunter Argon besonders bevorzugt wird.

Bei der Verwendung von Gasmischungen bestehend aus einem oder mehreren kohlenstoffhaltigen Gasen mit einem oder mehreren Trägergasen wird das Volumenverhältnis erfindungsgemäß zwischen beiden Anteilen so eingestellt, daß die Gasmischung das bzw. die kohlenstoffhaltige(n) Gas(e) und das bzw. die Trägergas(e) in einem Volumenverhältnis in einem Intervall von 99:1 bis 1:99, bevorzugt in einem Volumenverhältnis in einem Intervall von 20:80 bis 3:97 und besonders bevorzugt in einem Volumenverhältnis von 5:95 enthält.

Die Reaktionsbedingungen, unter denen die Plasmapolymerisation in einem Niedertemperaturplasma erfolgt, sind allgemein aus dem Stand der Technik bekannt und nicht kritisch. Es wird jedoch i.a. ein Plasma mit einer hohen Energiedichte bevorzugt, die - üblicherweise - in den Dimension Joule/kg Monomer und

Wasserstoff, bzw. Watt/cm³ angegeben werden. Dieser Wert sollte - wie ebenfalls aus dem Stand der Technik bekannt ist - größer als 1 GJ/kg sein; bevorzugt werden Energiedichten im Bereich von 1 bis 20 GJ/kg und besonders bevorzugt in einem Bereich von 1 bis 10 GJ/kg. Bei Verwendung von Methan als alleinigem Monomer sollte die Energiedichte im Bereich von 6 bis 10, vorzugsweise 7 bis 9 und besonders bevorzugt bei 8 GJ/kg liegen, bzw. der bevorzugte Bereich als Ausdruck der Energiedichte in Watt/cm³ zwischen 0,001 und 0,1 Watt/cm³, besonders bevorzugt bei 0,01 - 0,05 Watt/cm³, liegen. Bei der Verwendung von halogenierten bzw. fluorierten Kohlenwasserstoffen kann die Energiedichte erforderlichenfalls auch unter 1 GJ/kg liegen.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens erfolgt die Plasmapolymerisation unter einem Gasdruck in einem Intervall 0.02 bis 1 Torr, vorzugsweise in einem Intervall von 0.02 bis 0.1 Torr und besonders bevorzugt bei 0.04 Torr.

Dabei emittiert die Radiofrequenzquelle eine Strahlung in einem Intervall von 10 bis 15 MHz, vorzugsweise eine Strahlung in einem Intervall von 13 bis 14 MHz und besonders bevorzugt eine Strahlung von 13.46 MHz, wobei die Ultraschallquelle eine Strahlung in einem Intervall von 5 bis 100 kHz, bevorzugt in einem Intervall von 5 bis 50 kHz und besonders bevorzugt eine Strahlung in einem Intervall von 5 bis 25 kHz emittiert; ganz besonders bevorzugt emittiert die Ultraschallquelle Ultraschallwellen mit einer Frequenz von 20 kHz.

Ferner können in einem weiteren Verfahrensschritt Biomoleküle oder andere Moleküle an - an sich chemisch inerte - Oberflächen kovalent gebunden werden,

ohne daß dabei eine chemische Modifikation der Oberfläche oder des zu bindenden Moleküls erfolgen muß.

Als Biomoleküle im Sinne der vorliegenden Erfindung werden synthetische oder natürlich vorkommende Verbindungen bzw. Naturstoffe bezeichnet, die in der Lage sind, die Biokompatibilität eines Formkörpers im menschlichen oder tierischen Körper zu gewährleisten bzw. zu erhöhen. Als Beispiele seien an dieser Stelle genannt:

natürliche oder synthetische Zucker, Glycosaminoglycane - wie insbesondere Heparin -, Endostatin oder Angiostatin. Weitere geeignete Biomoleküle sind dem Fachmann aus dem Stand der Technik wohlbekannt.

Nach dem Aufbringen der diamond-like bzw. der diamantähnlichen Schicht schließt sich - erfindungsgemäß - der Schritt der kovalenten Anbindung des ausgewählten Biomoleküls an:

Durch Einführung einer photoaktiven "Spacerschicht" aus PEI (Polyethylenimin) wird zunächst zum einen eine kovalente Bindung der PEI-Schicht zur Oberfläche, als auch die kovalente Bindung des Moleküls an die PEI-Schicht erreicht. Dazu müssen weder auf der Oberfläche noch im zu bindenden Molekül chemisch reaktive Gruppen vorhanden sein, um eine kovalente Bindung über das photoaktivierte PEI Molekül zu erreichen. Bei der gewählten photochemischen Reaktion handelt es sich um die Generierung eines Carbens, das in der Lage ist, in C-C, C-H, N-H, S-H, C-O, C=O, C=C, usw. Bindungen zu insertieren oder an diese zu addieren.

Das mit einem photoaktiven Molekül derivatisierte Polyamin wird im ersten Schritt über ionische-, hydrophobe oder Wasserstoffbrückenbindungen, an der Oberfläche

adsorbiert. Die Oberfläche wird mit einer photoaktivierbaren Schicht überzogen. Anschließend erfolgt die Bindung des entsprechenden Moleküls auf die photoaktivierbare Polyaminschicht über ionische, hydrophobe oder Wasserstoffbrückenbindungen. Im nächsten Schritt erfolgt die Bestrahlung und damit die Generierung von reaktiven Carbenen im Polyamin. Die Carbene bilden kovalente Verbrückungen zwischen der Oberfläche, dem Polyamin und dem an das Polyamin adsorptiv gebundene Molekül aus.

Besonders vorteilhaft ist es dabei, wenn das adsorptiv gebundene Molekül eine gesamt-oppositionelle Ladung im Hinblick auf das Polyamin trägt. Ist dies der Fall, so kann man mit sehr geringen Konzentrationen des zu bindenden Moleküls an die PEI Schicht (Polykation) arbeiten, da es zu einem starken ionischen Konzentrationseffekt des Moleküls an der Polyaminschicht kommt (hierbei ist auch die Verwendung von photoaktivierbaren Polyanionen, von Nitrenen, Chinonen etc.ist möglich).

Die vorliegende Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele erläutert. Verschiedenartige, andere Ausgestaltungen der Erfindung sowie der Verfahren werden für den Fachmann aus der vorliegenden Beschreibung ersichtlich. Es wird jedoch ausdrücklich darauf hingewiesen, daß diese Beispiele und die diesen zugeordnete Beschreibung lediglich zum Zweck der Erläuterung vorgesehen und nicht als Einschränkung der Erfindung anzusehen sind.

Beispiele

Direkte radioaktive Inkorporation des radioaktiven Nuklids Phosphor ^{32}P auf metallische Stentoberflächen mit anschließender diamond-like Kapselung

Beispiel 1

Der vorliegende Stent wird in eine Lösung aus handelsüblicher wässriger ^{32}P -dotierter Phosphorsäure oder in eine wässrige Lösung, die das radioaktive Nuklid-Phosphor ^{32}P in Form des Kaliumphosphates enthält, inkubiert. Die Radioaktivität der Lösung wird dabei so eingestellt, daß der resultierende radioaktive Stent nach der Behandlung eine bevorzugte Radioaktivität zwischen 0.1 und 20 μCi besitzt. Der Stent wird unter sporadischem Schütteln in der oben beschriebenen Lösung für 1 h bei 80° C behandelt. Anschließend wird die anhaftende Lösung vom Stent abzentrifugiert. Danach wird der Stent bei 150° C über 2 h getrocknet und anschließend 2 h bei 300° C getempert. Die weitere Beschichtung des Stents mit einer diamond-like Schicht erfolgt nach dem Verfahren, die aus dem Stand der Technik bekannt sind. Dabei wird in einem Plasma die diamond-like Schicht synthetisiert, die den Stent vollständig umschließt und die radioaktive Oberfläche einkapselt.

Indirekte radioaktive Inkorporation des radioaktiven Nuklids Phosphor ^{32}P auf metallische Stentoberflächen mit anschließender diamond-like Kapselung

Beispiel 2

Die Inkorporation des radioaktiven Phosphors ^{32}P erfolgt hier sequentiell. Der Stent wird in eine Lösung aus 100 μg Polyethylenimin für 3 h bei RT in 0.5 mM Phosphat-Puffer pH 7,4 inkubiert. Durch diesen Schritt bildet sich eine homogene Lage aus

Polyethylenimin über der Stentoberfläche aus. Nach Inkubation wird der Stent 2 mal mit 0.5 mM Phosphat-Puffer pH 7,4 gewaschen und in einer Mischung aus einer handelsüblichen wässrigen Lösung, die ^{32}P -dotiertes Kaliumphosphat enthält, inkubiert. Da Polyethylenimin ein polymerer Anionenaustauscher ist, bindet das Phosphation über eine ionische Bindung an das Polyethylenimin. Es bildet sich eine Schicht aus ^{32}P -dotiertem Polyethylenimin auf der Stentoberfläche aus. Die Radioaktivität kann durch variable Konzentration von radioaktiven Phosphat ^{32}P eingestellt werden. Die Inkubation erfolgt 3 h bei Raumtemperatur. Anschließend wird der Stent dreimal mit entionisiertem Wasser gewaschen und 4 h im Vakuum getrocknet. Die Beschichtung mit einer diamond-like Oberfläche erfolgt wie bei der direkten radioaktiven Inkorporation.

Eine Modifikation des Verfahrens zur diamond-like Beschichtung nach der Bindung von radioaktivem ^{32}P an das Polyethylenimin besteht in der nachträglichen Oxidation des Polyethylenimins in Stickoxiden, CO_2 und H_2O im Plasma oder anderen oxidativen Prozessen. Auf der Stentoberfläche bleibt lediglich eine radioaktive Phosphatschicht zurück, die durch die anschließende diamond-like Beschichtung stabilisiert, eingekapselt und abrasivsicher gemacht wird.

Das Verfahren der indirekten radioaktiven Inkorporation läßt sich nicht nur bei metallischen Materialien anwenden. Es eignet sich für nahezu alle Stoffklassen wie Kunststoffe, Keramiken etc.. Die Auswahl des geeigneten Kontaktvermittlers ist von den physiko-chemischen Eigenschaften der zu bindenden radioaktiven Substanz abhängig. Es lassen sich nicht nur anionische „Kontaktvermittler“, wie Polyethylenimin, sondern auch neutrale oder kationische „Kontaktvermittler“, einsetzen. Das nachfolgende Einkapseln mit einer geeigneten Oberfläche wie z.B. einer diamantartigen Oberfläche, sorgt für die Stabilität und Abrasivsicherheit des radioaktiven „coatings“.

Bei dem Coaten von Nichthohlkörpern oder Formhohlkörpern mit einer relativ offenen Struktur, kann auf den Einsatz einer Ultraschallquelle während des plasmainduzierten Beschichtungsprozesses verzichtet werden.

Verfahren zur diamond-like Beschichtung von Stents im Niedertemperaturplasma unter Einsatz von Ultraschall

Beispiel 3

Der für die Beschichtung eingesetzte Plasmareaktor repräsentiert eine Bell-Jar-Kammer mit parallelen Plattenelektroden. Die untere Elektrode ist mit einem 13,46 MHz Radiofrequenz Generator und 20 kHz Ultraschall Generator verbunden. Die obere Elektrode ist geerdet. Der Reaktor ist mit einer Vorvakuumpumpe und einer Turbomolekularpumpe ausgestattet. Weiterhin ist der Reaktor mit einem Feinventil als Gaseinlaß, einem absolut Druckmeßgerät und einem Quarz Dicke Monitor (QTM), der an der oberen Elektrode angebracht ist, ausgerüstet.

21 Stents werden im wesentlichen ($\pm 45^\circ$) in einer vertikalen Position auf der unteren Elektrode platziert. Ein Pt/Ir Draht (Hilfselektrode), der fest mit der unteren Elektrode verbunden ist, stellt einen elektrischen Kontakt zwischen Stent und unterer Elektrode her.

Der Reaktor wird bis zu einem Restdruck kleiner als 0,001 Torr evakuiert und reines Argon in den Reaktor bis zum Erreichen eines Drucks von 0,04 Torr eingebracht. Anschließend wird ein Plasma über den Radiofrequenzgenerator erzeugt und die Stents werden darin für 25 min. vorbehandelt. Danach wird der Reaktor mit einer Mischung aus Argon/Methan im Verhältnis 95/5 unter ständigen Abpumpen

beschickt. Der Druck wird auf 0,04 Torr gehalten. Über den Radiofrequenz- und den Ultraschallgenerator wird anschließend ein Plasma at total von 0,015 Watt/cm³ generiert, mit dessen Hilfe die Stents beschichtet werden. Der Beschichtungsvorgang wird solange durchgeführt, bis der QTM eine Schichtdicke von 18 nm anzeigt, was eine Dickebeschichtung auf den Stents von 50 nm widerspiegelt.

Beispiel 4

Die gleiche Beschichtung wird - wie in Beispiel 3 - durchgeführt, bis der QTM eine Schichtdicke von 65 nm anzeigt, was einer mittleren Schichtdicke auf den Stents von 200 nm entspricht.

Beispiel 5

Es werden die gleichen Bedingungen wie in Beispiel 3 gewählt. Der Plasmagasdruck wird hier auf 0,1 Torr eingestellt. Die mittlere Schichtdicke auf den Stents wird mit 75 nm bestimmt.

Beispiel 6

Es werden die gleichen Bedingungen wie in Beispiel 3 gewählt. Das Argon/Methan Verhältnis wird auf 90/10 eingestellt.

Beispiel 7

Es werden die gleichen Bedingungen - wie in Beispiel 3 - gewählt, jedoch statt einem Argon/Methan Verhältnis von 95/5 wird ein Verhältnis von 83/17 eingestellt.

Die bevorzugte Schichtdicke auf den Stents liegt zwischen 10 nm und 80 nm. Unter diesem Limit werden unter Umständen nicht-beschichtete Zonen auf dem Stent beobachtet. Über diesem Limit sind Risse und andere Defekte in der Beschichtung auf dem Stent zu beobachten.

Verfahren zur diamond-like Beschichtung von Formhohlkörpern im Niedertemperaturplasma ohne Einsatz von Ultraschall

Beispiel 8

Der für die Beschichtung eingesetzte Plasmareaktor repräsentiert eine Bell-Jar-Kammer mit parallelen Plattenelektroden. Die untere Elektrode ist mit einem 13,46 MHz Radiofrequenz Generator. Die obere Elektrode ist geerdet. Der Reaktor ist mit einer Vorvakuumpumpe und einer Turbomolekularpumpe ausgestattet. Weiterhin ist der Reaktor mit einem Feinventil als Gaseinlaß, einem absolut Druckmeßgerät und einem Quarz Dicke Monitor (QTM), der an der oberen Elektrode angebracht ist, ausgerüstet.

21 Stents werden in einer im wesentlichen vertikalen Position auf der unteren Elektrode plaziert. Ein Pt/Ir Draht (Hilfselektrode), der fest mit der unteren Elektrode verbunden ist, stellt einen elektrischen Kontakt zwischen Stent und unterer Elektrode her.

Der Reaktor wird bis zu einem Restdruck kleiner als 0,001 Torr evakuiert und reines Argon in den Reaktor bis zu einem Druck von 0,04 Torr eingebracht. Anschließend wird ein Plasma über den Radiofrequenzgenerator erzeugt und die Stents werden darin für 25 min. vorbehandelt. Danach wird der Reaktor mit einer Mischung aus Argon/Methan im Verhältnis 95/5 unter ständigen Abpumpen beschickt. Der Druck wird auf 0,04 Torr gehalten. Über den Radiofrequenzgenerator wird anschließend ein Plasma at total von $0,01 \text{ Watt/cm}^3$ generiert, mit dessen Hilfe die Stents beschichtet werden. Der Beschichtungsvorgang wird solange durchgeführt, bis der QTM eine Schichtdicke von 18 nm anzeigt, was eine Dickebeschichtung auf den Stents von 40 nm widerspiegelt.

Beispiel 10

Die gleiche Beschichtung wird - wie in Beispiel 1 - durchgeführt, bis der QTM eine Schichtdicke von 65 nm anzeigt, was einer mittleren Schichtdicke auf den Stents von 180 nm entspricht.

Beispiel 11

Es werden die gleichen Bedingungen wie in Beispiel 8 gewählt. Der Plasmagasdruck wird hier auf 0,1 Torr eingestellt. Die mittlere Schichtdicke auf den Stents wird mit 75 nm bestimmt.

Beispiel 12

Es werden die gleichen Bedingungen wie in Beispiel 8 gewählt. Das Argon/Methan Verhältnis wird auf 99/1 eingestellt.

Beispiel 13

Es werden die gleichen Bedingungen - wie in Beispiel 8 - gewählt, jedoch statt einem Argon/Methan Verhältnis von 95/5 wird ein Verhältnis von 1/99 eingestellt.

Die bevorzugte Schichtdicke auf den Stents liegt zwischen 10 nm und 80 nm. Unter diesem Limit werden unter Umständen nicht-beschichtete Zonen auf dem Stent beobachtet. Über diesem Limit sind Risse und andere Defekte in der Beschichtung auf dem Stent zu beobachten (Fig. 1, 2, 3 und 4).

Fig. 1 zeigt einen Formkörper mit einer homogenen „diamond-like“ Beschichtung, die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren unter Einsatz einer Ultraschallquelle aufgetragen wurde und eine Schichtdicke von ca. 40 nm aufweist nach einem Verformungsvorgang. Das Bild zeigt einen Stent nach Dilatation in Wasser bei 37 °C. Aus der Abbildung geht deutlich hervor, daß die Beschichtung auch nach dem Verformen nicht brüchig geworden ist und keine Risse aufweist.

Fig. 2 zeigt dagegen einen entsprechenden Formkörper, der wie in Fig. 1 hergestellt wurde, mit einer Schichtdicke von ca. 180 nm. In der Abbildung ist deutlich die unerwünschte Rißbildung nach Dilatation in Wasser bei 37 °C zu erkennen.

Fig. 3 zeigt einen Formkörper mit einer homogenen „diamond-like“ Beschichtung, die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren ohne Einsatz einer Ultraschallquelle aufgetragen wurde und eine Schichtdicke von ca. 40 nm aufweist nach einem Verformungsvorgang. Das Bild zeigt einen Stent nach Dilatation in Wasser bei 37 °C. Aus der Abbildung geht deutlich hervor, daß die Beschichtung auch nach dem Verformen nicht brüchig geworden ist und keine Risse aufweist.

Fig. 4 zeigt dagegen einen entsprechenden Formkörper, der wie in Fig. 3 hergestellt wurde mit einer Schichtdicke von ca. 180 nm. In der Abbildung ist deutlich die unerwünschte Rißbildung nach Dilatation in Wasser bei 37 °C zu erkennen.

Fig. 5 gibt graphisch die Freisetzung von Metallionen von beschichteten und unbeschichteten Stents über einen Zeitraum von 48 Stunden in 1 N HCl wieder. Deutlich ist zu erkennen, daß mit zunehmender Zeit (t) die Freisetzung von Metallionen aus einem unbeschichteten Stent erfolgt (Kurve A), während bei einem erfindungsgemäß beschichteten Stent keine Freisetzung von Metallionen nachweisbar ist (Kurve B).

Beispiel 14

Der ungecoatete Stent wird bei 80° C für 1 h bei in einer Lösung von ^{32}P -Phosphorsäure mit einer Aktivität von 5 mCi in 1 ml Wasser inkubiert und anschließend die anhaftende Lösung abzentrifugiert. Danach wird der Stent bei 150° C über 2 h getrocknet und anschließend 2 h bei 300° C getempert. Die Aktivität des Stents wird mit einem Digital-Autoradiograph der Firma EG&G Berthold bestimmt und beträgt 17,3 $\mu\text{Ci/qcm}$ (Fig. 6, linke Säule). Der Stent wurde nach der oben beschriebenen Standardprozedur DLC-gecoatet. Die erneute Messung des radioaktiven DLC gecoateten Stents ergibt eine Aktivität von 17,25 $\mu\text{Ci/qcm}$ auf $t=0$ korrigiert (Fig. 6, rechte Säule).

Beispiel 15

1 g Polyethylenimin werden auf 5 ml mit Wasser (pH 9.0) verdünnt und drei Tage gegen Wasser (pH 9.0) mit einem cutoff von 12-15 kD dialysiert und anschließend lyophilisiert. Der Stent wird in einer Lösung von 100 µg des Polyethylenimins in Wasser über einen Zeitraum von drei Stunden bei Raumtemperatur inkubiert und zweimal mit Wasser gewaschen. Das Metallplättchen inkubiert man anschließend über einen Zeitraum von ca. 12 bei Raumtemperatur in einer Lösung von Phosphorsäure in 2 ml Wasser mit einer Aktivität von 1 mCi. Das Metallplättchen wurde anschließend zweimal mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die Messung ergab eine Aktivität von 1,2 µCi/qcm. - Das Metallplättchen wurde DLC-gecoatet. Erneute Messung der Aktivität ergab 1,0 µCi/qcm.

Patentansprüche

1. Verfahren zur direkten Inkorporation eines radioaktiven Nuklids auf einer metallischen Oberfläche, dadurch gekennzeichnet, daß man den metallischen Formkörper oder den Formkörper mit der metallischen Oberfläche in einer Lösung oder Suspension, die das radioaktive Nuklid in Form einer chemischen Verbindung enthält, inkubiert, den so beschichteten Formkörper wäscht und anschließend trocknet.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man den Formkörper mit der metallischen Oberfläche oder den metallischen Formkörper in einer wässrigen Lösung, die das radioaktive Nuklid ^{32}P in Form von Phosphorsäure oder in Form eines ^{32}P -dotierten Salzes enthält, inkubiert, den so beschichteten Formkörper ggf. wäscht und anschließend trocknet.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man den Formkörper mit der metallischen Oberfläche oder den metallischen Formkörper in einer wässrigen Phosphorsäurelösung oder in Form einer alkoholhaltigen wässrigen Lösung eines Salzes, welches das radioaktive Nuklid ^{32}P enthält, bei einer Temperatur in einem Intervall von 10 bis 100 °C inkubiert, den so beschichteten Formkörper ggf. von anhaftender ^{32}P Lösung abzentrifugiert und anschließend bei erhöhter Temperatur trocknet.
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man den zu beschichtenden Formkörper in einer Mischung aus wässriger ^{32}P -haltiger Phosphorsäure oder einer wässrigen Lösung eines ^{32}P -dotierten Alkali- oder Erdalkaliphosphates bei einer Temperatur in einem Intervall von 30 bis 90 °C inkubiert.
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man den zu beschichtenden Formkörper in einer Mischung aus wässriger ^{32}P -haltiger

Phosphorsäure oder einer wässrigen Lösung ^{32}P -dotierten Kaliumphosphats bei einer Temperatur in einem Intervall von 40 bis 80 °C inkubiert.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß man den zu beschichtenden Formkörper in einer wässrigen Mischung enthaltend ^{32}P -haltige Phosphorsäure oder eine wässrige Lösung enthaltend ^{32}P -dotiertes Kaliumphosphat bei einer Temperatur von 80 °C inkubiert.
7. Verfahren zur indirekten Inkorporation eines radioaktiven Nuklids auf einer metallischen oder nichtmetallischen Oberfläche, dadurch gekennzeichnet, daß man den Formkörper in einem ersten Verfahrensschritt mit einem neutralen, kationischen oder anionischen Kontaktvermittler, vorzugsweise mit einem anionischen polymeren Ionenaustauscher, beschichtet, den Formkörper gegebenenfalls wäscht und den so beschichteten Formkörper in einer Lösung oder Suspension, die das radioaktive Nuklid in Form geeigneten ^{32}P -dotierten chemischen Verbindung enthält, inkubiert, den so beschichteten Formkörper ggf. wäscht und anschließend trocknet.
8. Verfahren nach Anspruch 7 dadurch gekennzeichnet, daß als polymerer Anionenaustauscher Polyethylenimin eingesetzt wird.
9. Verfahren nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß man den Formkörper in einer wässrigen Lösung, die das radioaktive Nuklid ^{32}P in Form eines Salzes enthält, inkubiert, den so beschichteten Formkörper ggf. wäscht und anschließend trocknet.
10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man den Formkörper in einer wässrigen, Lösung, die das radioaktive Nuklid in Form eines P^{32} -haltigen Alkali- oder Eralkalisalzes enthält, bei einer Temperatur in einem Intervall von 10 bis 100 °C inkubiert, den so beschichteten Formkörper ggf. wäscht und anschließend trocknet.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß man den zu beschichtenden Formkörper in einer wässrigen Lösung eines ^{32}P -haltigen Alkali- oder Erdalkaliphosphates bei einer Temperatur in einem Intervall von 20 bis 80 °C inkubiert.
12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß man den zu beschichtenden Formkörper in einer wässrigen Lösung aus ^{32}P -haltigen Kaliumphosphats bei einer Temperatur im Bereich von 30 bis 60 °C inkubiert.
13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß man den zu beschichtenden Formkörper in einer wässrigen ^{32}P -haltigen Kaliumphosphatlösung bei einer Temperatur von 37°C inkubiert.
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß man den Formkörper nach erfolgter Inkubation von anhaftender radioaktiven ^{32}P Lösung durch Zentrifugation befreit, ggf. wäscht und trocknet, ggf. bei erhöhter Temperatur trocknet.
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß man den Formkörper in einem anschließenden Schritt nach an sich bekannten Verfahren mit einer sogenannten diamond like Oberfläche verkapselt.
16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß man vor einer diamond-like Beschichtung das Polyethylenimin in Gegenwart von Plasma Stickoxiden, Kohlendioxid und Wasser oxidiert.
17. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß der zu beschichtende Formkörper ein Stent ist.

18. Formkörper, dadurch gekennzeichnet, daß er nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 17 hergestellt wurde.
19. Formkörper hergestellt gemäß dem Verfahren nach einem der Ansprüche 1-14, dadurch gekennzeichnet, daß er eine Ionendiffusionsbarriere aufweist.

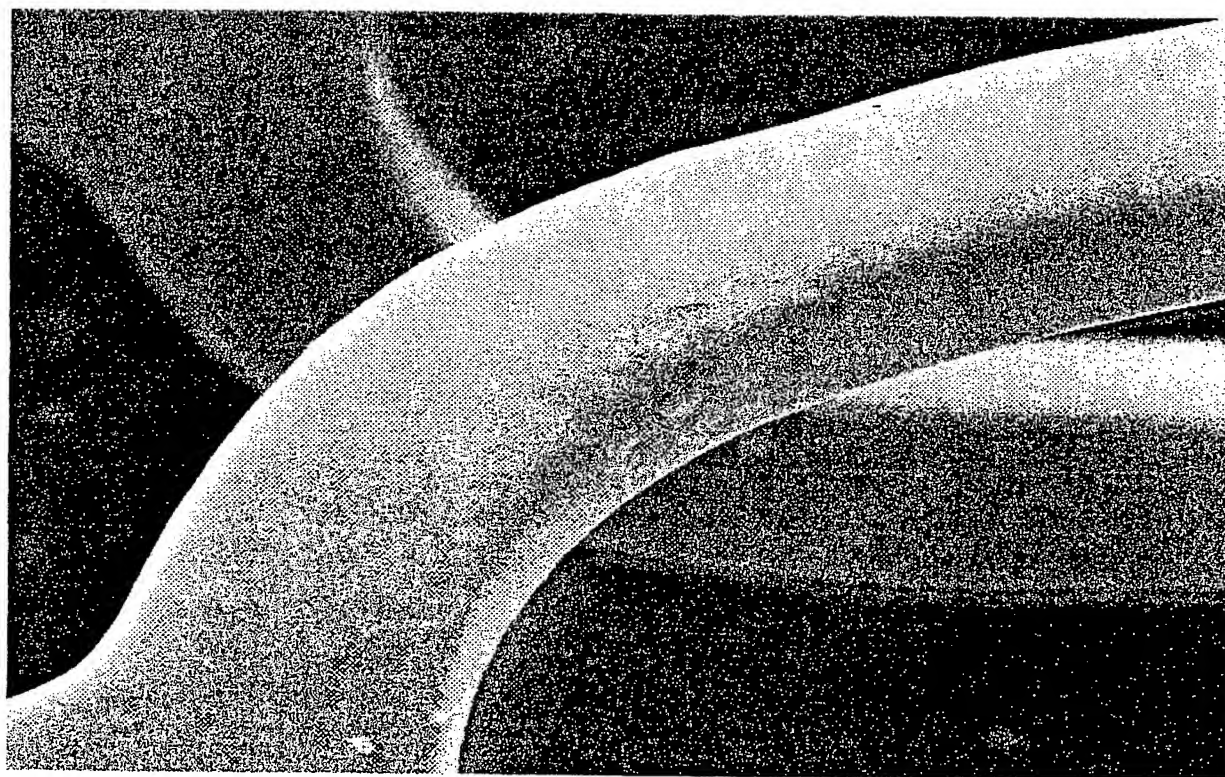


Fig. 1

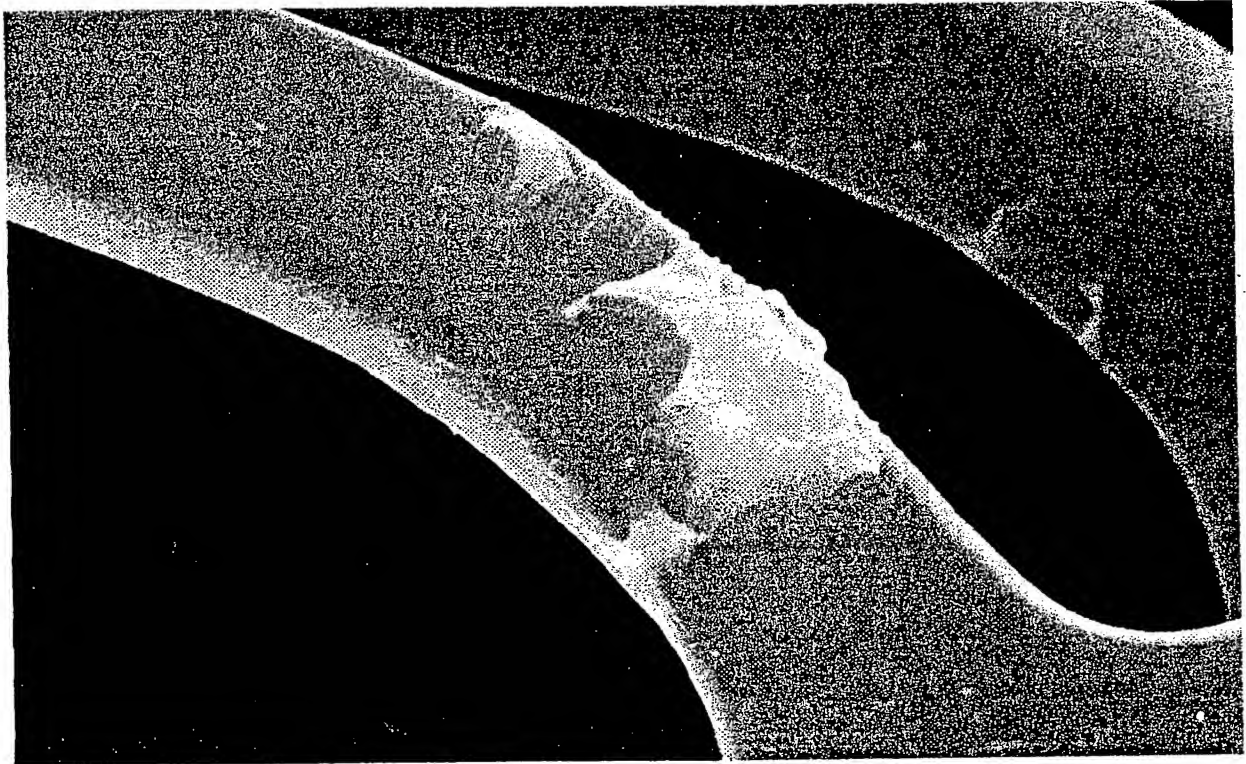


Fig. 2

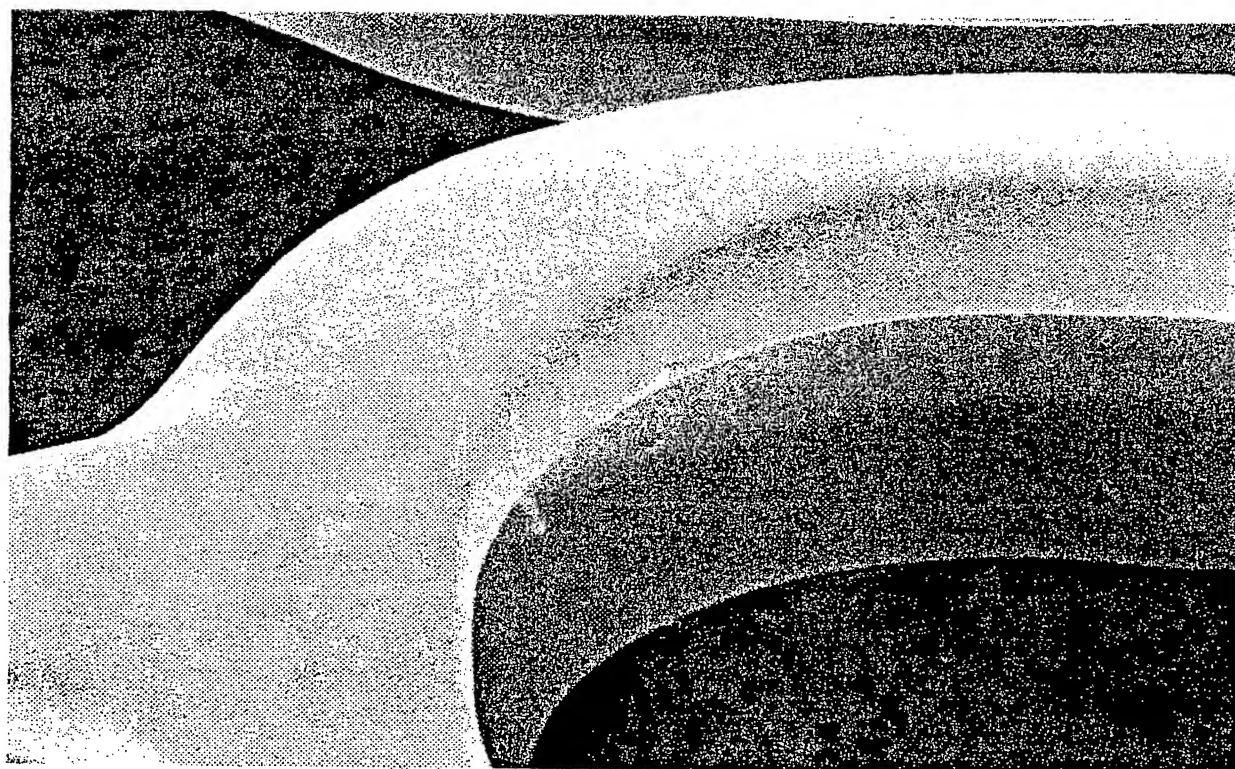


Fig. 3

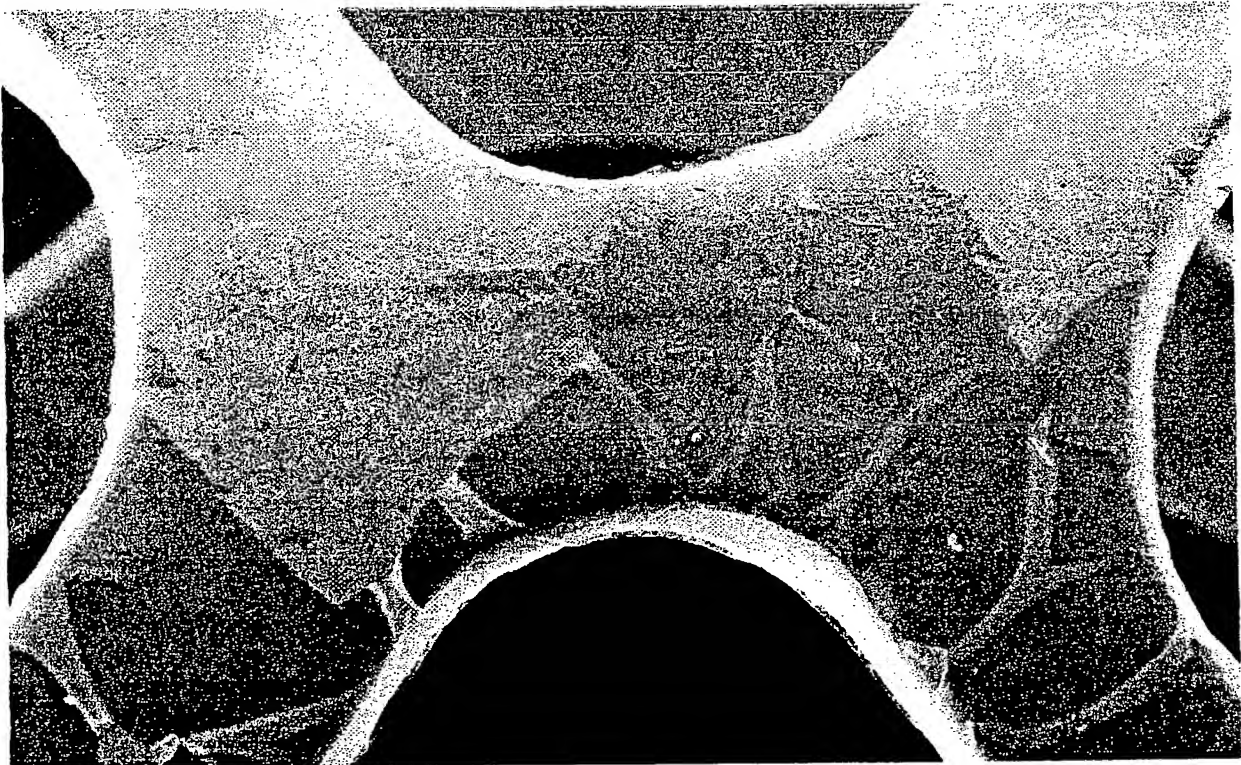


Fig. 4

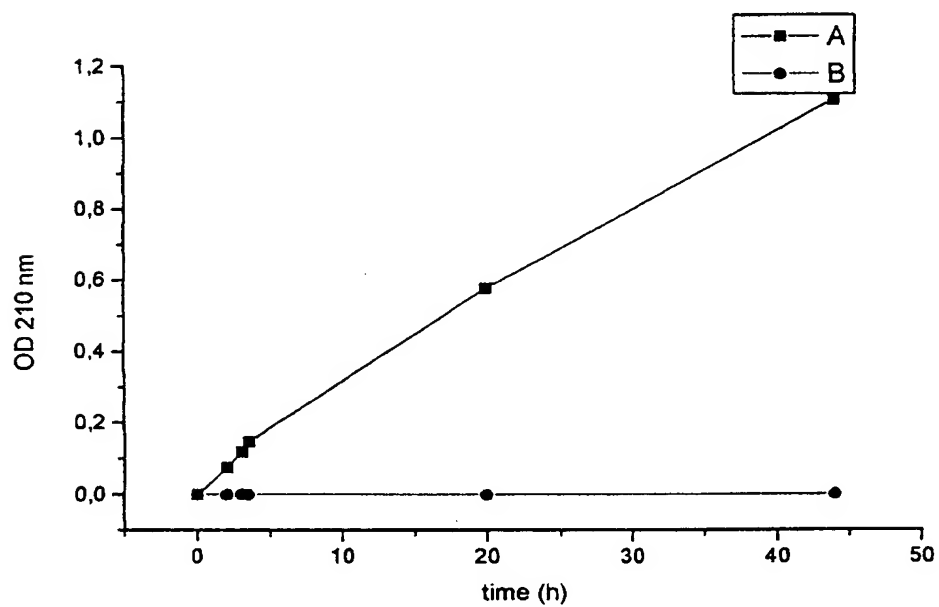


Fig. 5

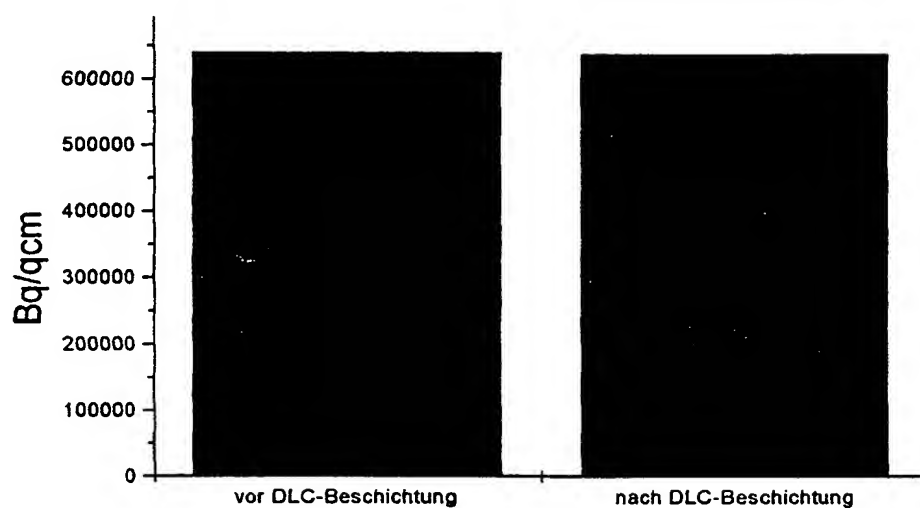


Fig. 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter Application No
PCT/EP 99/05949

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K51/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	EP 0 938 905 A (MDS NORDION INC) 1 September 1999 (1999-09-01) claims 1,3 ---	1-19
P, X	WO 98 48851 A (DINKELBORG LUDGER ; MIKLAUTZ HERIBERT (DE); NOLL BERNHARD (DE); SCH) 5 November 1998 (1998-11-05) claims 1,6,7,10 ---	1-19
X	EP 0 747 069 A (COOK INC) 11 December 1996 (1996-12-11) column 15, line 10 - line 24 -----	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 November 1999

Date of mailing of the international search report

09/12/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Berte, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/05949

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0938905	A	01-09-1999	NONE	
WO 9848851	A	05-11-1998	DE 19724223 C	24-12-1998
			DE 19724229 C	01-04-1999
			DE 19724230 C	26-11-1998
			AU 7910098 A	24-11-1998
EP 0747069	A	11-12-1996	US 5609629 A	11-03-1997
			AU 5588896 A	19-12-1996
			CA 2178541 A	08-12-1996
			JP 9099056 A	15-04-1997
			WO 9817331 A	30-04-1998
			US 5824049 A	20-10-1998
			US 5873904 A	23-02-1999

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Inter des Aktenzeichen

PCT/EP 99/05949

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K51/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
E	EP 0 938 905 A (MDS NORDION INC) 1. September 1999 (1999-09-01) Ansprüche 1,3	1-19
P, X	WO 98 48851 A (DINKELBORG LUDGER ; MIKLAUTZ HERIBERT (DE); NOLL BERNHARD (DE); SCH) 5. November 1998 (1998-11-05) Ansprüche 1,6,7,10	1-19
X	EP 0 747 069 A (COOK INC) 11. Dezember 1996 (1996-12-11) Spalte 15, Zeile 10 - Zeile 24	1



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

30. November 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

09/12/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Berte, M

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/05949

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0938905 A	01-09-1999	KEINE	
WO 9848851 A	05-11-1998	DE 19724223 C	24-12-1998
		DE 19724229 C	01-04-1999
		DE 19724230 C	26-11-1998
		AU 7910098 A	24-11-1998
EP 0747069 A	11-12-1996	US 5609629 A	11-03-1997
		AU 5588896 A	19-12-1996
		CA 2178541 A	08-12-1996
		JP 9099056 A	15-04-1997
		WO 9817331 A	30-04-1998
		US 5824049 A	20-10-1998
		US 5873904 A	23-02-1999